

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 424

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Yves, Marie, Aven LAROCHE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Août 1931, à HANOI (Tonkin)

présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT DES ANGINES A GERMES BANAUX

PAR LA

BENZOQUINONE - GUANYL HYDRAZONE -

THIOSEMICARBAZONE OU IVERSAL

Président : Monsieur MOLLARET (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Yves, Marie, Aven L A R O C H E

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 22 août 1931 à Hanoï (Tonkin)

--

Présentée et soutenue publiquement
le



--

TRAITEMENT DES ANGINES A GERMES BANAUX

PAR LA

BENZOQUINONE - GUANYL HYDRAZONE - THIOSEMICARBAZONE
OU IVERSAL

--

Président : Monsieur MOLLARET (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545923_0052

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUÉNU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY
	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologi et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES-DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie (CABROL
(DEBEYRE
(DELMAS
(OLIVIER G.
(Melle GAU-
Ana.Path. (THIER V.
(BUSSER
(GOUYGOU
Bactério- (CHRISTOL
logie (NEVOT
Biol. Méd. (BOURLIERE
Chimie méd. (ETTORI
(POLONOVSKI J.
Dermato-syph. DUPERRAT
Embryologie TUCHMANN
Histologie (COUJARD
(N.
Hydrologie CORNET
Hygiène (BOYER
(DEPARIS
Mal.infect. BASTIN
Médecine (DEROBERTE
légale et (GAULTIER
du Trav.) (HADENGUE
Neurochir. DAVID
Neurologie LHERMITTE
(GRASSET
(LE LORIER
Obstétrique LEPAGE
(MERGER
(MORIN
(RAVINA
(ROBEY
Ophtal- (BREGEAT
mologie (DESVIGNES
Orthopédie JUDET
Oto-rhino- (AUBRY
laryngol. (MADURO
Parasito. ERUMPT
Parasito.col. CHABAUD
(ABOULKER
Pat. chir. (BARCAT
(BAUMANN
(CAUCHOIX

MM.

(DUBOST
(FAUREL
(FLABEAU
(GERMAIN
Pat. chir. (GOSSET
(LAURENCE
(LORTAT-JACOB
(OLIVIER (Cl.)
(POILLIEUX
(THONERET
(VERNE (J.M.)
Pat.expéri- (MAURICE
ment. (LOEPER
(BOUVIER
(BOUDIN
(BRICAIRE
(BRISSAUD
(CASTAIGNE
(CONTE
(DEROT
Path.Med. (DOMART
(LAMOTTE
(LAROCHE
(MACREZ
(MILLIEZ
(PEQUIGNOT
(PERRAULT
(RAMBERT
(ROYER
(THIEFFRY
(TURIAF
(WOLFROMM
(POLONOVSKI Cl.
Pédiatrie (MOZZICONACCI
(JOSEPH
Pharmacol. Melle LEVY
(BARGETON
Physiol. (DEJOURS
(PARROT
Physique (DJOURNO
Médicale (GOUGEROT
Pneumo-phtis. KREIS
(BARUK
Psychiatrie (PICHOT

MM.

MM.

Psych.infant. N...
 Rhumatologie DELARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 CERNEA

Urologie KUSS
 Thérapeut. CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.

MM.

Clin.Chir. { AMELINE
 { HUGUIER
 { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

Urologie N...
 Clinique Méd. { DREYFUS
 { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
 Conservateur Melle GOICHON
 (Melles DUMAITRE
 LE NOIR
 LAURENT
 QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Parents

Avec toute mon affectueuse
reconnaissance

A ma Famille

A Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Professeur de Clinique des Maladies
Infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude Bernard
Chef de Service à l'Institut Pasteur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommages respectueux.

Au Docteur André RAVINA

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a donné le sujet de ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma gratitude.

Au Professeur Agrégé BOUVRAIN

A qui je n'exprimerai jamais assez
ma reconnaissance et mon affectueux respect.

TRAITEMENT DES ANGINES A GERMES BANAUX
PAR LA
BENZOQUINONE-GUANYL HYDRAZONE-THIOSEMICARBAZONE
OU IVERSAL

- : -

INTRODUCTION

-:-

Les nombreux antibiotiques dont on se sert quotidiennement pour le traitement des infections bucco-pharyngées, qu'elles soient à germes banaux ou à germes spécifiques, qu'elles soient graves ou légères, avec des résultats souvent spectaculaires, ne sont pas, néanmoins, dépourvus de tout effet secondaire :

- Résistance de plus en plus fréquente des germes vis-à-vis des antibiotiques les plus divers,
- Réactions allergiques lorsqu'on en fait un usage trop fréquent.
- Effets fâcheux sur la flore intestinale ainsi que sur la flore physiologique de la cavité buccale.
- Accidents d'intolérance au premier plan desquels il faut citer les troubles digestifs.

Bref, accidents ou incidents qui ne sont pas toujours justifiés par la gravité de l'affection traitée : ces antibiotiques, de l'avis général, doivent être réservés à des affections sérieuses ou graves ; c'est pourquoi un certain nombre d'auteurs ont préconisé l'emploi du Bismuth en suppositoires, très efficace certes, mais risquant, à doses massives ou trop souvent répétées de provoquer des lésions rénales.

Une place de choix nous semble donc pouvoir être réservée, dans la thérapeutique actuelle des infections bucco-pharyngées, au corps DG 0572, mis au point par Domagk et Petersen en Allemagne.

Nous avons étudié, sur le plan thérapeutique, ce corps, spécialisé sous le nom d'Iversal.

Nous nous sommes volontairement cantonnés dans le traitement des infections bucco-pharyngées à germes banaux, ayant écarté les angines plus spécifiques comme celles de la Scarlatine ou du Rhumatisme Articulaire Aigu en particulier, bien que le spectre d'action de ce produit englobe les Streptocoques (3 hémolytiques du groupe sérologique A, classiquement responsables du tableau clinique et des complications de ces deux affections.

- II -

PROPRIETES CHIMIQUES

-:-

L'Iversal est la benzoquinone-guanylhya-
zone-thiosemicarbazone dont voici la formule :



C'est donc un dérivé des thiosemicarbazones.
Les thiosemicarbazones constituent une "li-
gnée" chimique riche de promesses : en effet,
ils étaient représentés, à l'origine, dans
l'arsenal thérapeutique, par deux corps
principaux :

- le thiosemicarbazone de l'aldéhyde para-
acétyl-amino-benzoïque connu sous le nom de
TB₁ ou Conteben.
- le thiosemicarbazone de la para-éthyl-
uréido-benzaldéhyde connu sous le nom de
Thébacyl.

L'activité thérapeutique de ces 2 corps,
liée à leur teneur en soufre s'exerce parti-
culièrement à l'égard du bacille de Koch
mais leur emploi est resté limité tant du
fait de leur toxicité relative que de l'ac-
tivité plus grande exercée par l'isoniazide
sur la tuberculose pulmonaire.

Mais, depuis quelque temps, l'intérêt des thiosemicarbazones s'est considérablement accru lorsque Petersen et Domagk ont mis en évidence l'activité bactériostatique de quelques thiosemicarbazones de la quinone. Cette découverte a été le point de départ de l'introduction d'un groupe de substances entièrement nouvelles dans l'arsenal thérapeutique :

L'Iversal et son activité antistreptococcique en est un des résultats les plus intéressants. Mais l'activité bactériostatique de la quinone-guanylhydrazone-thiosemicarbazone (Iversal) a eu une conséquence inattendue. Le contrôle expérimental de cette substance et d'autres dérivés quinoniques montra qu'elles exerçaient un puissant effet cytostatique sur certaines tumeurs malignes. Ce fait n'a rien de surprenant : l'inhibition des proliférations bactériennes allant souvent de pair avec l'inhibition de croissance des cellules cancéreuses. On chercha donc à produire de nouveaux dérivés quinoniques. Les premières investigations se firent avec le 2,5 bis-éthylène-imino-benzoquinone-1,4. Mais cette substance, active in vitro au point de vue antitumoral, ne put être utilisée en raison de ses propriétés irritantes pour les muqueuses. D'autres substances furent alors recherchées par synthèse : l'une des plus actives parut le E₃₉ qui est le 2,5 bis-n-propoxy-3,6 bis-éthylène-imino-benzoquinone 1,4, actuellement employé en thérapeutique anti-cancéreuse. Les travaux à ce sujet ne sont d'ailleurs pas terminés et Gauss vient de réaliser récemment la synthèse d'une quinone avec plus de 2 groupements éthylène-imino.

On voit donc que toutes les possibilités d'utilisation de la Benzoquinone-guanylhydrazone-thiosemicarbazone (Iversal) et de ses dérivés sont loin d'être épuisées et que les conséquences de cette découverte sont suscepti-

bles de se faire sentir dans des voies thérapeutiques autres que celles des traitements anti-infectieux.

L'Iversal présente les propriétés chimiques suivantes :

Il cristallise avec une molécule d'eau de cristallisation sous forme de cristaux brun-cuivre. Le point de fusion de la substance se situe entre 192° et 194° C. L'Iversal, relativement peu soluble dans l'eau froide et l'alcool froid, ne n'est que modérément à chaud. L'addition au solvant d'acides ou de substances réductrices en augmente la solubilité : mais cette solution est une pseudo-solution, avec du produit en suspension et elle est instable.

La difficulté de mise en solution du produit, l'instabilité de cette solution à froid empêche son utilisation courante par voie parentérale. Cette voie ne peut (et encore très difficilement) être utilisée qu'en expérimentation sur des animaux de laboratoire afin d'étudier la toxicité du produit.

L'Iversal, par voie orale, passe dans la circulation générale mais à des concentrations insuffisantes pour en espérer une efficacité thérapeutique satisfaisante.

- Impossibilité de l'introduction parentérale.
- Insuffisance de concentration sanguine par voie orale,

en limitent malheureusement l'emploi. Il ne peut agir que localement d'où son indication dans les infections bucco-pharyngées.

- III -

PROPRIETES BACTERIOLOGIQUES

--

Nous nous sommes référé aux travaux originaux de Domagk ainsi qu'aux essais faits tout récemment en France sur ce produit par M. Boissier, Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

L'effet bactériostatique de l'Iversal se manifeste essentiellement sur les cocci, et avant tout sur le Streptocoque.

Les dilutions suivantes (Domagk) inhibent la croissance des germes in vitro.

Dilutions

- | | |
|---|---------------------|
| - Streptocoques β -hémolytiques du groupe sérologique A | 1 pour 10 millions |
| - Streptocoques β -hémolytiques du groupe sérologique B | + de 1 p. 100.000 |
| - Streptocoques viridans | 1 p. 8.millions |
| - Pneumocoques I | } 1 p. 1 million |
| - Pneumocoques II | |
| - Pneumocoques III | |
| - Streptocoque de la gourme | 1 p. 50 millions |
| - Staphylocoques | 1 p. 5.000 à 50.000 |

L'expérimentation in vivo, sur des animaux de laboratoire, faite comparativement avec d'autres antibiotiques, donne les résultats suivants.

Ière Expérience :

Des souris (20 dans chaque groupe) sont inoculées avec des streptocoques β hémolytiques du Groupe sérologique A.

Ces souris sont traitées 3 fois : 1 h, 24 h et 48 h après l'infection par différents antibiotiques.

- Les 20 souris témoins, non traitées, meurent rapidement, moins de 24 h après inoculation.

- Le nombre de survies après traitement est le suivant (après 48 h) :

- par la Pénicilline

100 unités S.C.	1	Total 9 sur 20 après 48 h
1000 unités S.C.	8	

- Par la Chloromycétine

S.C.	3	9
Per os	6	

- par la Sulfadiazine 13

- Par la Sulfamérazine 15

- Par le DC 0572 (Iversal) 20

Conclusions :

- Tous les animaux traités par l'Iversal ont survécu alors que, par exemple, seulement 9 sur 20 des animaux traités par la Pénicilline ont survécu.

- Il est à noter, une fois de plus, l'action plus grande des Sulfamides sur les antibiotiques vis-à-vis de certains cocci.

L'expérience :

Même Schéma, mais inoculation avec du Streptocoque Viridans.

Traitement unique 1 h après inoculation.

La survie après 24 h est de (sur 20) :

11	pour les animaux traités par la Pénicilline
2	" " " Sulfamérazine
16	" " " Iversal

Après 7 jours :

1 pour la Pénicilline
0 pour la Sulfamérazine
6 pour l'Iversal

Il est à noter que ces remarquables résultats de l'Iversal sur le Streptocoque Viridans avaient autorisé à des espoirs malheureusement infirmés par

- l'impossibilité matérielle d'introduire, en clinique humaine, ce produit par voie parentérale,
- le faible passage dans la circulation générale lorsque le produit est administré par voie orale.

Les essais faits par M. Boissier confirment, avec des méthodes différentes, les résultats des premiers travaux de Domagk.

Dans le tableau ci-dessous, dans lequel sont résumés les résultats obtenus au cours des dif-

férents essais, figurent les concentrations bactériostatiques vis-à-vis des différents germes mis en jeu, après 48 heures d'incubation à l'étuve à 37° C

Staphylococcus Aureus Oxford	1 p. 275.000
Streptococcus faecalis	1 p. 450.000
Klebsiella pneumoniae	1 p. 10.000
Corynebacterium diphtheriae	1 p. 800.000
Streptococcus pyogenes	
Digonnet VII	1 p. 2.500.000
Bacillus Subtilis	1 p. 65.000

Conclusion :

Il est à remarquer que l'Iversal possède une activité bactériostatique très élevée, se rapprochant, surtout en ce qui concerne Corynebacterium Diphtheriae et Streptococcus pyogenes Digonnet VII virulent, de celle des antibiotiques les plus actifs.

Son spectre d'action comporte donc :

- Action très efficace

- Streptocoques } hémolytiques du Groupe
 sérologique A
- Streptocoques de la Gourme
- Streptocoques pyogènes Digonnet VII Virulent
- Corynebacterium Diphtheriae.

- Action efficace :

- Pneumocoques des Groupes I, II, III
 (1/1.000.000)

- Action moindre :

- Staphylocoques (1 pour 5000 à 50.000)

- Action nulle :

- Colibacille.

Remarquablement actif sur les streptocoques hémolytiques le plus souvent responsables de l'angine courante, il est susceptible d'agir même sur les staphylocoques pratiquement constamment associés car la concentration de 1/5.000 ou 1/50.000 peut être facilement atteinte dans la cavité buccale. L'expérience clinique de cette action locale sur les staphylocoques bucco-pharyngés l'a d'ailleurs confirmé.

- IV -

TOXICITE

-:-

I.- Toxicité sur les animaux de laboratoire.

- Sur la souris, la DL 50 par voie buccale, les morts étant relevés par 24 heures, est de 900 mg/kg.

La DL 50 par voie intrapéritonéale, malgré, nous l'avons vu, les difficultés de mise en solution du produit, est de l'ordre de 400 mg/kg.

- Sur le lapin, par voie buccale, les doses léthales sont sensiblement voisines.

L'étude de la toxicité chronique pratiquée sur 80 rats répartis en 5 lots (1 lot témoin - 1 lot recevant 50 mg/kg/jour - 1 lot recevant 25 mg/kg/jour - 1 lot témoin pour formule sanguine - 1 lot recevant 25 mg/kg/jour où on pratique tous les mois une formule sanguine que l'on compare au lot précédent) montre :

- que la courbe de poids des animaux traités est strictement parallèle à celle des animaux témoins.
- Il n'y a aucune modification de la formule sanguine et en particulier aucune altération de la formule blanche telle qu'on en trouve (granulopénie) avec l'E. 39, produit dérivé des thiosemicarbazones.

- Les examens du foie, du rein et de la surrenale des animaux traités n'ont pas montré d'altérations. Pas d'albuminurie.
- Chez le lapin, résultat identique. De plus, une lapine gravide a mis bas normalement une portée de lapins normaux.

II.- En clinique humaine :

Nous n'avons constaté aucun symptôme d'intoxication ni d'intolérance. La toxicité de l'Iversal, aux doses thérapeutiques employées, est en effet nulle. Un cas rapporté par Pritz et Eimer est, à cet égard, significatif : Un enfant de 4 ans, non surveillé, en suçà 10 tablettes en 2 heures, aucun effet désagréable ne se produisit malgré la dose énorme que l'enfant avait absorbée.

Toutes les observations que nous avons étudiées signalent l'absence de tout effet secondaire fâcheux : jamais de lésions du foie ni des reins, ni de l'intestin qu'on aurait pu attribuer à l'Iversal. Pas d'influence sur les hémogrammes qui auraient pu déceler une lésion des organes hématopoiétiques. Certains auteurs rapportent une coloration jaune-orangé des urines dans quelques cas où le dosage fut particulièrement élevé (plus de 20 comprimés par jour).

Nous devons néanmoins rapporter un cas personnel qui, au 3ème jour d'un traitement comportant 11 comprimés quotidiens institué pour une angine sévère, a présenté des douleurs abdominales avec épisode diarrhéique d'ailleurs sans lendemain. Ce malade avait reçu préalablement de nombreux traitements pour cette angine, d'ailleurs inefficaces.

Si l'absence de toxicité de l'Iversal chez l'homme est certaine et amplement démontrée, il nous a paru non moins intéressant de souligner l'avantage que présente ce produit par rapport aux antibiotiques et, en particulier, sur un point :

Sa non agressivité sur les flores physiologiques du tractus digestif.

Il est, certes, difficile, d'avoir des critères précis pour apprécier l'intégrité de la flore intestinale à la suite d'un traitement.

- L'absence d'action sur le colibacille in vitro est déjà un préjugé favorable à cet égard.

- Mais c'est surtout l'absence d'action de l'Iversal sur la flore physiologique de la cavité buccale qui a été bien étudiée et a permis, par extension, cette conclusion.

Cette étude a été pratiquée par Braunsteiner, à la Clinique ORL des Hôpitaux municipaux de Krefeld.

Carrié a montré que la fluorescence de la surface linguale, lors de l'examen de la cavité buccale aux rayons ultra-violets d'une lampe de quartz à vapeur de Mercure munie d'un filtre de Wood, est due à la flore saprophytaire de celle-ci.

Speer a pu établir qu'après administration tant locale que parentérale d'antibiotiques, l'enduit naturel de la langue disparaît. Elle prend une couleur rouge, devient lisse et une sensation de cuisson se fait fréquemment sentir dans la région de la pointe et des bords. Dans la littérature de ces dernières années, on trouve même des publications sur le phéno-

mène dit de la langue noire pileuse après traitement par les antibiotiques (Matsuda - Schröder, Gross, Tomarzewski, Speer, Bartek et Maillard). On a même vu se développer des mycoses buccales très étendues.

Ces phénomènes, auxquels sont associées une disparition ou une régression de la fluorescence, régressent le plus souvent peu de jours après la suppression des antibiotiques ou après administration de vitamine B et la fluorescence réapparaît lentement. Ces modifications linguales sont attribuables à l'action destructrice des antibiotiques sur la flore bactérienne physiologique de la cavité buccale.

Wagemann, Wasielewski et Gillisen ont insisté sur les risques que comporte la destruction de la flore buccale, la cavité bucco-pharyngée constituant de par la multiplicité des niches et des poches des muqueuses la voie d'accès la plus fréquente de nombreuses infections.

Parmi 81 malades, âgés de 12 à 57 ans, traités à l'Iversal et chez lesquels la fluorescence a été contrôlée avant et après traitement, on n'a constaté aucune fois ni la disparition ni une régression notable de la fluorescence. Dans la grande majorité des cas, l'intensité de la fluorescence resta inchangée, dans 4 cas il y eut une faible diminution et dans 5 cas une augmentation. Il résulte de ces recherches qu'à la différence de l'antibiothérapie, le traitement à l'Iversal n'influe en rien sur la flore physiologique de la cavité buccale.

OBSERVATIONS

-:-

L'Iversal se présente sous forme de pastilles chocolatées contenant 10 mg de Benzoquinone-guanylhydrazone-thiosemicarbazone. Leur goût agréable se prête facilement à son utilisation, en particulier chez les enfants qui l'acceptent aisément.

Ces pastilles ne doivent être ni mâchées, ni avalées, mais sucées. L'absence de toxicité du produit donne une très grande marge pour son utilisation, mais nous avons, dans l'ensemble, suivi le schéma suivant :

- A titre curatif :

- Lorsqu'il s'agit d'une infection pharyngée sévère avec grosse réaction locale et générale nous donnons en moyenne de 10 à 12 comprimés par jour, 1 comprimé toutes les heures.

- Pour une infection pharyngée limitée à une atteinte loco-ganglionnaire, avec réaction générale discrète ou absente, nous donnons en moyenne de 5 à 6 comprimés par jour.

Ces doses sont pratiquement les mêmes pour un enfant que pour un adulte.

La durée du traitement, évidemment fonction de l'amélioration locale et générale est variable. Dans toutes nos observations, celle-ci n'a pas excédé 3 ou 4 jours.

Dans tous les cas, l'Iversal a été utilisé strictement seul, sans aucune adjonction de soins locaux et, a fortiori, d'antibiotiques. locaux. Dans certains cas, sur lesquels nous reviendrons, le traitement à l'Iversal a été institué après traitement général par antibiotiques.

- soit que celui-ci se soit montré inefficace ou insuffisamment efficace,

- soit que nous ayons voulu vérifier comparativement la stérilisation bucco-pharyngée.

Nous avons essayé l'Iversal dans de nombreux cas. Nous donnerons ici quelques observations caractéristiques.

ANGINES ERYTHEMATEUSES AIGUES PRIMITIVES

OBS. N° 1

R... Jean-Paul, 11 ans. Angine érythémateuse aiguë avec malaise général intense, température à 39°8, frissons, céphalée, vomissements. Adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale et douloureuse. Amygdales très hypertrophiées.

Après la prise , d'heure en heure, de 6 comprimés d'Iversal, on constate une amélioration très nette : la chute thermique a lieu le soir même. Le lendemain matin, tous les symptômes ont pratiquement disparu.

OBS. N° 2

F... Gina, Septicémie gravissime post-puerpérale à Streptocoques qui finit par céder à une antibiothérapie associée à l'hormonothérapie,

aux transfusions et à l'hibernation. Apparition d'une forte angine érythémateuse pendant la convalescence. Le prélèvement montre des Streptocoques et surtout des Staphylocoques. Après administration quotidienne de 8 comprimés d'Iversal, disparition de tous les symptômes. Une vérification bactériologique ne montre plus que quelques colonies microbiennes.

OBS. N° 3

B... Amar, 26 ans. Angine à Streptocoques. Enanthème généralisé avec piqueté hémorragique. Exsudats purulents. Nombreuses colonies de Streptocoques hémolytiques. 2 jours de traitement avec 11 comprimés quotidiens d'Iversal. Guérison clinique le 3ème jour. On ne trouve plus que quelques colonies de Streptocoques hémolytiques le 4ème jour. Elles ont complètement disparu le 6ème jour.

OBS. N° 4

L.R... Gisèle, 27 ans. 48 heures après accouchement, apparition d'une angine érythémateuse fébrile qui ne cède pas à une thérapeutique intense et persistante par plusieurs antibiotiques. L'évolution dure depuis 1 semaine et ne marque aucune tendance à l'amélioration. On donne 2 jours de suite 8 comprimés d'Iversal par jour. La guérison est obtenue en 48 heures.

Nous rapprocherons cette observation (Efficacité de l'Iversal après une thérapeutique antibiotique inefficace) de 2 autres observations.

OBS. N° 5

B... 28 ans. Angine érythémateuse sévère avec fièvre à 40° d'abord traitée par Methocidine locale et bismuth, puis, devant l'échec de cette thérapeutique, par Pénicilline IM et Streptomycine 1 g pendant 3 jours. Certes amélioration, mais persistance d'un état subfébrile, d'une asthénie importante (arrêt de travail) et localement, d'un érythème pharyngé. Le prélèvement montre des Streptocoques non hémolytiques.

Après traitement pendant 2 jours par 8 comprimés quotidiens, le malade se déclare guéri. Un 2ème prélèvement montre une régression notable des colonies.

OBS N° 6

A... Mohamed, 26 ans, hospitalisé pour angine érythémateuse aiguë fébrile. Traité par Pénicilline Streptomycine par voie générale pendant 5 jours. Guérison clinique.

Un prélèvement fait le 7ème jour montré de nombreux Streptocoques et Staphylocoques.

Mis à l'Iversal (6 comprimés par jour) pendant 3 jours. Disparition pratiquement totale des germes à un 2ème prélèvement. Nous n'avons malheureusement pas pu juger de la durée de cette stérilisation.

ACCIDENTS DE SPASMES PHARYNGO-LARYNGES SURAJOUTES À UNE ANGINE ERYTHEMATEUSE.

OBS. N° 7

L... Ernest, 31 ans, Spasmes laryngés fréquents survenant sur un terrain névrotique traité par des tranquillisateurs et des sédatifs nervins. Une angine érythémateuse sévère avec frisson, fièvre à 40°, entraîne l'apparition de douleurs pharyngées intenses associées à une dysphagie complète et dysphonie. Recrudescence neurotonique très marquée. Après administration de 8 c. d'Iversal, le spasme s'estompe et les symptômes pharyngés disparaissent.

ANGINES ERYTHEMATO-PULTACEES

OBS. N° 8

C... Félicie, 24 ans . Angine érythémato-pultacée intense et étendue. Fièvre à 39°6. Prise de 8 comprimés d'Iversal d'heure en heure, pendant 2 jours. Guérison en 48 Heures sans autre médication .

ANGINES CRYPTIQUES PURULENTES

OBS. N° 9

Angine cryptique purulente avec nombreux exsudats purulents sur les amygdales. Gêne de la parole et de la déglutition. 11 comprimés d'Iversal sont administrés quotidiennement 3 jours de suite. L'exsudat purulent diminue le 1er jour. La guérison est obtenue en 3 jours.

ANGINES PHLEGMONNEUSES

OBS. N° 10

S... Ben, 32 ans. Hospitalisé pour angine érythémateuse fébrile. Le lendemain, tuméfaction considérable de l'amygdale gauche, rougeur intense avec douleur vive, oedème du voile du palais avec tuméfaction ayant tous les caractères d'un abcès dont on envisage d'ailleurs l'incision. On donne cependant auparavant, à titre pré-opératoire, pendant 10 heures, 1 comprimé d'Iversal toutes les heures. Les signes régressent rapidement. L'intervention s'avère inutile. En 48 h, le voile et les piliers sont redevenus normaux.

OBS. N° 11

V.. Jean , 28 ans, hospitalisé pour angine phlegmonneuse. Volumineuses amygdales, surtout gauche, avec oedème du pilier sus-jacent. Piqueté hémorragique du voile. Haleine fétide. Fièvre à 39°6. Adénopathies marquées. L'intensité de l'atteinte générale fait penser à une mononucléose infectieuse qui ne se confirmera pas.

Le prélèvement montre de très nombreux streptocoques avec quelques staphylocoques.

Mis à 10 comprimés quotidiens d'Iversal. Apyrexie obtenue le 2ème jour. Arrêt du traitement le 4ème jour.

ANGINES CRYPTIQUES RECIDIVANTES

OBS. N° 12

M... Hassan. 22 ans. A déjà présenté plusieurs épisodes d'angine. Présente un nouvel accident avec grosses amygdales cryptiques, érythémateuses et forte réaction ganglionnaire. Guérison en 48 heures après avoir pris quoti-

diennement 10 comprimés d'Iversal 2 jours de suite.

1 mois après, nouvelle poussée qui guérit dans les mêmes conditions. On conseille alors l'amygdalectomie. Précédée d'un traitement préventif, la cicatrisation est rapidement obtenue. Depuis, le malade n'a présenté aucun trouble.

SUITES D'AMYGDALECTOMIE.

OBS. N° 13

R. Hassan, 28 ans. Amygdalectomie pratiquée après plusieurs angines. Le lendemain de l'intervention, douleur et rougeur pharyngées. Plaie recouverte d'une fausse membrane blanchâtre. Fièvre à 38°2. Le malade reçoit 6 comprimés d'Iversal. Disparition de tous les symptômes en 48 heures.

L'étude de l'action de l'Iversal dans les suites opératoires d'amygdalectomie a été étudiée sur une vaste échelle par Braunsteiner (Clinique ORL des hôpitaux municipaux de Krefeld). Dès le 2ème jour après l'intervention, l'auteur prescrit aux sujets amygdalotomisés 3 ou 4 fois par jour 1 comprimé d'Iversal après les repas et 1 avant le coucher pendant 3 à 5 jours. Les plaies se sont détergées plus vite et ont guéri sans être irritées. le mauvais goût dans la bouche et l'haleine désagréable furent moins prononcés, les troubles subjectifs beaucoup plus faibles.

STOMATITES

L'Iversal se montre capable d'enrayer certaines stomatites.

OBS. N° 14

C... Sidi, 16 ans. Stomatite ulcéreuse avec angine. Les lésions périodentaires sont très importantes, surtout au niveau des molaires. Il existe des ulcérations amygdaliennes et palatines. 4 jours de traitement par 8 comprimés quotidiens d'Iversal entraînent une amélioration rapide et définitive.

OBS. N° 15

M... Ali, 45 ans. Stomatite ulcéreuse apparue au cours d'une grippe. Atteinte particulièrement marquée au niveau des gencives du maxillaire inférieur. Muqueuse congestionnée et oedématisée. Fétidité de l'haleine. Adénopathie sous-angulo-maxillaire. Température à 38°5. 8 comprimés d'Iversal par jour pendant 2 jours. Guérison en 48 heures.

ACTION DE L'IVERSAL A TITRE PREVENTIF.

Nous avons prescrit dans de nombreux cas de l'Iversal à titre préventif devant les premiers symptômes d'une atteinte pharyngée. Plusieurs membres du personnel hospitalier, exposés sans cesse à la contagion et ayant présenté des douleurs pharyngées ainsi qu'un début d'inflammation amygdalienne ont arrêté immédiatement l'évolution de ce processus après absorption de comprimés d'Iversal.

OBS. N° 16

M... Marie, 28 ans. Soignante dans une salle où sont hospitalisés de nombreux grippés et plusieurs cas d'angines aiguës. Elle est prise de douleurs pharyngées et amygdaliennes. On note un érythème pharyngé. La température s'élève à 38°. Après prise de 5 comprimés d'Iversal d'heure en heure, tous les symptômes disparaissent.

OBS. N° 17

A... Stéphane, 5 ans. 3 frères et soeur atteints d'angine érythémateuse. Douleur pharyngée et rougeur des amygdales. Petite adéno-pathie rétro-maxillaire. Prend 5 comprimés d'Iversal d'heure en heure. Rétrocession des symptômes qui disparaissent en 24 h.

Cette action préventive de l'Iversal constitue évidemment un chapitre important et nécessite une étude sur une vaste échelle, que nous nous n'avons pu faire, faute de temps et de produit. Nous noterons néanmoins dans ce sens le travail de Fritz, Eimer et Zahn, pratiqué dans un camp d'accueil et par conséquent, sur une vaste échelle. En particulier, le personnel de ce centre subit un contrôle trimestriel de la présence de germes pathogènes dans la cavité bucco-pharyngée. Tous les porteurs de germes, et en particulier de streptocoques hémolytiques, peuvent ainsi être traités préventivement.

Ces auteurs rapportent en particulier 2 cas concluants de porteurs de streptocoques hémolytiques. Ces 2 cas ont d'abord (faute d'Iversal) été traités par d'autres médicaments (aérosols à la pénicilline entre autres). Contrôlés 2 jours plus tard, les 2 cas étaient encore positifs. Après quoi, un jour de traitement à l'Iversal a suffi à les stériliser.

ECHECS

Mais si l'Iversal se montre un traitement extraordinairement actif des angines aiguës, il est sans aucune action sur les affections rhino-pharyngées chroniques, sur le zona bucco-pharyngé, les stomatites aphteuses, sur les rhinites enfin sur les manifestations rhino-pharyngées de la grippe.

Les observations suivantes en témoignent .

OBS. N° 18

R... Simone, 60 ans. Zona bucco-pharyngé très étendu avec douleurs vives, signes généraux intenses . Reçoit 8 comprimés d'Iversal sans amélioration appréciable. Persistance des ulcérations et des douleurs. Guérison très rapide des douleurs par le Palfium. Rétrocession lente du zona.

OBS. N° 19

D... Andrée , 16 ans. Stomatite aphteuse avec atteintes multiples de la pointe de la langue, des gencives et du voile du palais, très douloureuses. Prend le 1er jour 8 comprimés d'Iversal, le lendemain 4 comprimés. Aucune action sur l'évolution de la stomatite.

OBS. N° 20

B... 28 ans. Angine et grippe. Malade hospitalisé en pleine pandémie grippale. Fièvre à 40°. Cette grippe s'accompagne d'une forte angine érythémateuse. Le malade reçoit 10 comprimés d'Iversal d'heure en heure. Amélioration de l'état local et chute de la fièvre le lendemain, mais le 3ème jour, reprise de la fièvre avec aspect caractéristique du V grippal. Aucune influence de l'Iversal sur l'évolution de la grippe qui guérit 3 jours après traitement par Vitamine C et aspirine.

OBS. N° 21

R... François, 65 ans. Angine avec rhinite purulente. Rougeur pharyngée et amygdalienne.

Vive douleur locale. Prise de 8 comprimés d'Iversal d'heure en heure. Guérison de l'angine, mais aucune action sur la rhinite. A la suite d'un refroidissement, réapparition de la douleur et de la rougeur pharyngée. Prise de 6 comprimés d'Iversal et disparition des phénomènes pharyngés.

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons étudié l'action thérapeutique de l'IVERSAL sur différentes infections bucco-pharyngées. Nous avons pu observer les résultats remarquables obtenus par ce produit tant sur les affections courantes et banales que sur des affections plus sévères ; certes, ce ne sont pas les produits qui nous ont manqué jusqu'à ce jour pour le traitement de ces mêmes affections ; après les antiseptiques locaux, la découverte des antibiotiques et leur spécialisation multiple pour le traitement tant par voie locale que générale des infections bucco-pharyngées ont permis de venir à bout assez rapidement de la plupart de ces infections.

Qu'apporte donc l'IVERSAL au milieu de cet important arsenal thérapeutique ?

Nous avons essayé de montrer l'inconvénient de l'antibiothérapie systématique des infections bucco-pharyngées :

- si ceux-ci sont employés à des doses efficaces et donc importantes, ils ne sont pas dénués d'inconvénients qui ne sont d'ailleurs pas tous mineurs et, à ce point de vue, nous nous sommes attachés à montrer le rôle néfaste de l'antibiothérapie (tant locale que générale) sur les flores physiologiques du tractus digestif et tout particulièrement de la cavité buccale.

- si, par contre, comme c'est encore très souvent le cas, ces antibiotiques sont administrés

irrégulièrement ou à des doses insuffisantes, on risque de voir encore s'aggraver cette résistance qui fait redouter leur inefficacité dans des affections où leur appoint est indispensable, voire vital.

Or nous avons vu les propriétés très remarquables de l'IVERSAL dans la thérapeutique des infections à cocci et tout particulièrement sur les streptocoques, en particulier hémolytiques, agents habituels des angines courantes. Nous avons vu que son efficacité sur certains germes peut se comparer à celle des antibiotiques les plus actifs. Les délais de guérison, habituellement très courts, le laissent supporter la comparaison avec toute autre thérapeutique.

Nous avons vu également :

- l'absence de toxicité de ce produit, absence qui permet une marge d'utilisation très étendue,

- le fait qu'il ne donne aucune réaction secondaire fâcheuse, en particulier digestive (plus de 600 observations en font foi),

- enfin qu'il n'altère en rien les flores physiologiques du tractus digestif.

S'il faut peut-être déplorer que sa non-solubilisation, qui empêche son utilisation par voie parentérale, son passage insuffisant dans la circulation générale en limitent l'emploi, il faut souligner que c'est peut-être également sa non-diffusion qui le rend si peu toxique et dénué de tout inconvénient secondaire.

Toutes ces propriétés mettent donc l'IVERSAL au rang des meilleures thérapeutiques actuelles des infections bucco-pharyngées.

- qu'il s'agisse d'action curative, où la plupart des angines peuvent bénéficier de son action,

- ou préventive, où son mode d'emploi facile joint à son goût agréable, le rendent très facilement utilisable de façon ambulatoire et peuvent diminuer l'absentéisme du fait d'infections bucco-pharyngées, absentéisme qui, dans certaines professions, constitue un des problèmes importants de la Médecine du Travail.

Nous concluons :

- en soulignant encore la nécessité de ne pas utiliser sans discernement les antibiotiques pour des infections courantes ,

- et le gros intérêt qu'il y a à disposer dans l'arsenal thérapeutique d'un produit tel que l'IVERSAL qui, aussi actif que les antibiotiques sur les infections bucco-pharyngées, n'en possède pas les inconvénients.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : P. MOLLARET.

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

